

张筱茜,范琦琛,王艮一,等. 后肢静脉性溃疡大鼠模型的构建与分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(4): 43-49.

Zhang XQ, Fan QC, Wang GY, et al. Construction and analysis of rat model of hindlimb venous ulcer [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(4): 43-49.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.04.006

后肢静脉性溃疡大鼠模型的构建与分析

张筱茜¹, 范琦琛¹, 王艮一¹, 王雁南^{2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院周围血管病科, 济南 250014)

【摘要】 目的 采用结扎左髂总静脉+局部皮肤全层切除的方法, 构建一种稳定的、可行性高的后肢静脉性溃疡的大鼠, 为研究下肢静脉性溃疡提供标准化的动物模型。**方法** 将 40 只雄性 SD 大鼠随机分为 3 组, 模型组 15 只(分离并结扎左髂总静脉后剪去局部全层皮肤)、对照组 15 只(只分离左髂总静脉后剪去局部全层皮肤)、空白组 10 只(不做处理), 观察 10 d, 期间观察大鼠的成模率、一般状态、静脉彩色多普勒超声图像与创面变化。10 d 后各组大鼠予以常规腹腔麻醉并解剖取材, HE 染色观察创面组织细胞形态学变化; 免疫组化检测血管 P-选择素与 ICAM-1 的表达水平; ELISA 检测血浆 IL-6 与 TNF- α 水平。**结果** (1) 与对照组和空白组比较, 模型组后肢静脉彩超显示有血栓形成。(2) 与对照组比较, 模型组的创面面积更大 ($P < 0.05$)、愈合率更低 ($P < 0.05$)。(3) HE 染色显示, 与空白组比较, 模型组与对照组创面组织均出现炎症细胞浸润, 模型组炎症程度更明显。(4) 免疫组化结果显示, 与对照组和空白组比较, 模型组血管 P-选择素与 ICAM-1 的表达水平显著上调 ($P < 0.05$)。(5) ELISA 结果显示, 与对照组和空白组比较, 模型组血浆 IL-6 与 TNF- α 水平显著上调 ($P < 0.05$)。**结论** 采用结扎左髂总静脉+局部皮肤全层切除的方法, 可以成功构建后肢静脉性溃疡的大鼠模型。

【关键词】 下肢静脉性溃疡; 动物模型; 大鼠; 炎症反应

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 04-0043-07

Construction and analysis of rat model of hindlimb venous ulcer

ZHANG Xiaoqian¹, FAN Qichen¹, WANG Genyi¹, WANG Yannan^{2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China. 2. Department of Peripheral Vascular Disease, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

【Abstract】 Objective To construct a stable and highly feasible rat with hindlimb venous ulcer model, test its physiological and pathological indicators, and provide a standardized animal model for the study of venous leg ulcers. **Methods** Forty male SD rats were randomly divided into three groups. Fifteen rats in the model group (in which the left common iliac vein was isolated and ligated, and the partial full-thickness of the skin was cut off); 15 in the control group (the left common iliac vein was isolated, and the partial full-thickness of the skin was cut off); and 10 rats in the blank group (no treatment) were observed for 10 days, during which the model rate, general state, venous color Doppler ultrasound images, and changes to the wound surfaces were observed. After 10 days, HE staining was used to observe morphological changes to wound tissue cells. Expression levels of vascular P-selectin and ICAM-1 were detected by immunohistochemistry, and the levels of plasma IL-6 and TNF- α were detected by ELISA. **Results** (1) Compared with

【基金项目】 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0202); 齐鲁医派中医学术流派传承项目(鲁卫函[2022]93 号); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75 号)。

【作者简介】 张筱茜(1997—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合诊疗周围血管疾病。E-mail: m13869287562_1@163.com

【通信作者】 王雁南(1975—), 女, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合诊疗周围血管疾病。E-mail: 13791130209@163.com

the control and blank group, the model group hindlimb vein showed increased thrombosis under color Doppler ultrasonography. (2) Compared with the control group, the model group's wound area was larger ($P < 0.05$) and the healing rate was lower ($P < 0.05$). (3) HE staining showed inflammatory cell infiltration in the wound tissue of both the model group and the control group, and the degree of inflammation was more obvious in the model group than the blank group. (4) Immunohistochemistry showed that, compared with the control and blank groups, the model group had significantly up-regulated expression levels of vascular P-selectin and ICAM-1 ($P < 0.05$). (5) ELISA result showed that, compared with the control and blank groups, the model group's levels of plasma IL-6 and TNF- α were significantly up-regulated ($P < 0.05$). **Conclusions** A rat model of hindlimb venous ulcer can be successfully constructed by ligating the left common iliac vein combined with partial full-thickness skin excision.

[Keywords] venous leg ulcers; animal model; rat; inflammatory response

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

下肢静脉性溃疡(venous leg ulcers, VLUs)是下肢受静脉高压影响区域的开放性皮肤溃疡病变^[1], 占下肢溃疡病变的 80%^[2]。该病病程长、难愈合、易复发,有文献报道,VLUs 的复发率高达 60%~70%^[3-4]。随着病情的进展,VLUs 患者会出现感染、癌变等严重并发症,极大地影响了患者的正常工作和生活。因此,VLUs 成为外科创面愈合研究中的难点和热点。

构建稳定的、可行性高、重复性强的动物模型,是 VLUs 发病机制及创新治疗手段研究的基础和前提。目前涉及 VLUs 动物模型构建的研究偏少,经过探索与优化,本研究将下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)模型与局部皮肤创面模型相结合,成功构建了 VLUs 大鼠模型,以期为 VLUs 的实验研究提供参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

40 只无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性 SD 大鼠,42~48 日龄,体重 201~225 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2021-0011],饲养于山东中医药大学附属医院动物实验中心[SYXK(鲁)2018 0015]。在室温 18~22℃、恒定湿度、12 h/12 h 明暗交替的环境下,以普通饲料饲养,自由摄食、饮水。本实验所有操作均符合中华人民共和国《实验动物管理条例》以及山东中医药大学附属医院动物实验中心的操作指南与伦理要求((2021)申报第(108)号),并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

中性树胶、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒、DAB 显色试剂盒、Goat Anti-Rabbit

IgG (H+L)HRP(山东思科捷生物技术有限公司,货号分别为 EE0013、EE0012、EE0017、EF0001); P-selectin 试剂(武汉三鹰生物技术有限公司,货号 60322-1-ig); ICAM-1 试剂(北京博奥森生物技术有限公司,货号 bs-0608R); 大鼠白介素-6(interleukin-6, IL-6)、大鼠肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(武汉基因美生物科技有限公司,货号分别为 JYM0646Ra、JYM0635Ra)。病理组织漂烘仪、包埋机(常州派斯杰医疗设备有限公司); 自动组织脱水机(达科为(深圳)医疗设备有限公司); 电热恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司); 荧光倒置显微镜(徕卡,型号 Leica DM IL LED); 酶标分析仪、酶标洗板机(杭州奥盛仪器有限公司); 微量高速离心机(型号 TG16W); 隔水式恒温培养箱(型号 GNP-9080)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组

将适应性饲养 1 周后的 40 只大鼠,随机分为模型组($n=15$)、对照组($n=15$)、空白组($n=10$)。

1.3.2 DVT 模型制备

使用 0.3% 浓度戊巴比妥钠溶液,按 1 mL/100 g 剂量对实验大鼠进行腹腔麻醉,每隔 10 min 检查一次麻醉深度,必要时追加麻醉。待充分麻醉后,用电动剃须刀剔除大鼠左侧大腿腹侧根部毛发,将大鼠置于无菌操作台,取仰卧位,四肢外展固定,医用碘伏消毒,铺无菌孔巾,暴露大鼠左侧腹股沟内侧视野,用眼科剪于视野正中做长度为 2.0~2.5 cm 切口,钝性分离皮下组织后,显露并分离髂总静脉(见图 1)。以 3-0 手术丝线依次结扎模型组大鼠左髂总静脉近端、属支及远端,结扎后可见结扎处血管充血变粗;对照组大鼠只分离髂总静脉不结扎,空白组不做处理。将周围组织复位后,使用丝线连

续缝合肌层及皮肤,碘伏消毒切口,单笼饲养大鼠,腹部切口每日碘伏消毒 1 次。

1.3.3 局部皮肤创面模型制备

DVT 模型制备成功 3 d 后,重复上述麻醉步骤,将大鼠置于无菌操作台,取俯卧位,剔除大鼠左侧后肢背侧长毛,脱毛膏脱净短绒毛,形成直径约 4 cm 无毛区,确保大鼠该处皮肤完整无破损。用直径为 2 cm 的圆形图章印出圆形标记,常规消毒,铺无菌孔巾,在保持皮肤紧绷的基础上按照印记范围去除全层皮肤,至深筋膜,造成局部皮肤创面。见图 2。止血并消毒创面后以无菌纱布包扎,用医用纸胶带固定,每日予以创面常规消毒,观察 10 d。

1.3.4 一般状态

实验期间在安静环境下观察各组大鼠毛发、体重、精神状态等,DVT 模型制备结束后观察大鼠左侧后肢肿胀程度。于 DVT 模型制备前、模型制备后即刻、以及模型制备后第 3 天通过彩色多普勒超声诊断仪观察左后肢血管及血流变化。

1.3.5 创面指标

每日观察大鼠创面变化,并于 VLU 模型制备结束后第 5、10 天记录大鼠创面情况。创面面积计算方法:相机拍摄创面,保证相机与创面垂直距离及相机焦距恒定,同时在创面旁放一把标尺作为参照。选出最清晰的图片,用 Image J 医学图像分析软件计算创面面积。每个创面重复测定 3 次,取其平均值作为最终创面面积并计算创面愈合率。创面愈合率(%)=[(初始创面面积-观察时间点创面面积)/初始创面面积]×100%。

1.3.6 创面 HE 染色观察

对大鼠进行常规腹腔麻醉,取大鼠创面组织,将包埋好的组织切片,在脱蜡前 60℃ 烘烤 60 min,二甲苯浸泡 3 次脱蜡,依次用无水乙醇、95%乙醇、85%乙醇、70%乙醇以及超纯水浸泡进行水化,先后

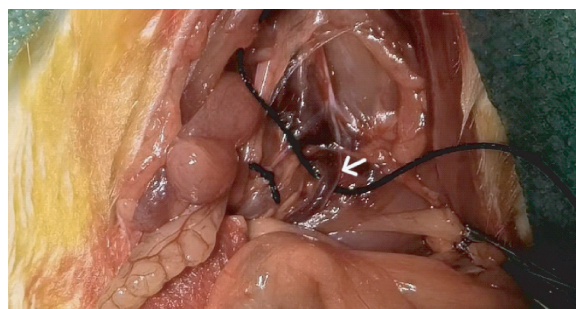


图 1 分离髂总静脉

Figure 1 Isolation of the common iliac vein

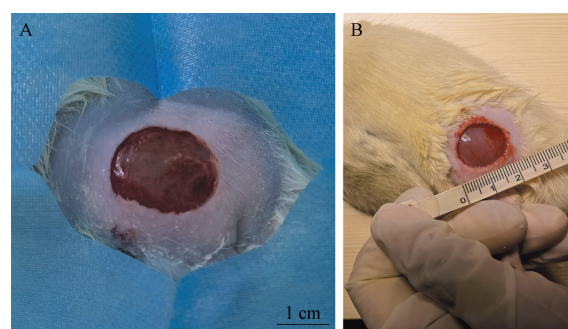
进行苏木素染色和伊红复染,脱水透明后中性树胶封片,置于光学显微镜下观察创面组织病理形态学变化并统一拍摄条件在 200×倍数下采集图像。

1.3.7 免疫组化测定髂静脉血管 P-选择素、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 水平

创面取材后,沿原造模切口暴露髂静脉血管结扎部位,切取大鼠结扎段以远 0.5 cm 的髂静脉血管,将包埋好的组织切片,在脱蜡前 60℃ 烘烤 60 min,二甲苯浸泡两次脱蜡,依次用 95%、85%、70%和 50%乙醇水化 5 min,超纯水浸泡后经抗原修复、消除内源性过氧化物酶的活性、封闭,通过 I 抗孵育、II 抗孵育,显微镜下进行 DAB 染色,苏木素复染,返蓝,脱水透明后中性树胶封片,在荧光倒置显微镜下观察并统一拍摄条件在 200×倍数下采集图像。P-选择素和 ICAM-1 的阳性表达形式为胞核或胞浆呈明显棕色染色。使用 Image-Pro Plus 6.0 彩色图文分析软件测定髂静脉血管组织 P-选择素和 ICAM-1 的积分光密度 (integrated optical density, IOD) 作为测量值。

1.3.8 ELISA 检测 IL-6、TNF-α 水平

对大鼠进行常规腹腔麻醉后暴露腹主动脉,采血针针尖斜面向下,朝向心端方向刺入,收集全血经 3000 r/min 离心 10 min,取上清作为血浆样本,按照 ELISA 试剂盒说明进行稀释加样、加酶标试剂,用封板膜封板后 37℃ 温育 30 min,配液洗涤后 37℃ 显色 10 min,各孔加终止液 15 min 内以 450 nm 波长依序测量各孔的吸光度。通过标准曲线计算各组大鼠血浆中 IL-6 以及 TNF-α 的水平。



注:A:直径为 2 cm 的局部皮肤创面;B:后肢静脉性溃疡大鼠模型构建完成。

图 2 局部皮肤创面制备

Note. A, Partial skin wound with a diameter of 2 cm. B, Rat model of hindlimb venous ulcer was constructed.

Figure 2 Preparation of partial skin wound

1.4 统计学方法

全部数据均用 SPSS 26.0 统计软件进行统计分析,采用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般状态观察

实验过程中无大鼠死亡,成模率为 100%。40 只大鼠精神状态良好,活动如常,体重稳定增长,各组间无明显差异。模型组大鼠均在术后 2 h 出现左侧后肢肿胀、皮色紫暗,对照组大鼠两后肢无明显差异,见图 3、图 4。

2.2 DVT 模型大鼠彩色多普勒超声 (color Doppler ultrasonography, CDUS) 变化

模型制备前:髂静脉管壁光滑,管腔内血流充盈,未见异常回声,管腔能压扁。模型制备后:髂总静脉 (common iliac vein, CIV)、髂内静脉 (internal

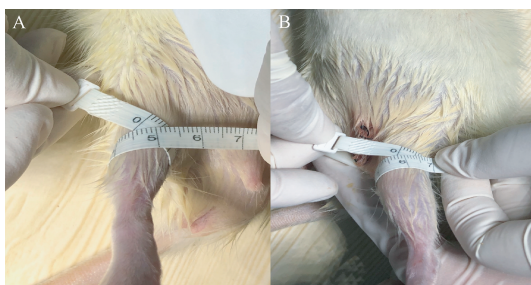
iliac vein, IIV)、髂外静脉 (external iliac vein, EIV) 轻度扩张,管腔内未见血流,可见低实性回声,加压后管腔不能压扁。模型制备后第 3 天:ICV、IIV、EIV 管壁毛糙,管腔明显扩张,管腔内未见血流,充满混合性回声,加压后管腔不能压扁。对照组 3 次 CDUS 图像无明显差异,均为模型制备前表现,见图 5。

2.3 两组大鼠创面变化

模型制备完成后第 5 天,对照组大鼠创面面积明显缩小,已经出现创周变硬结痂、填补缩合;模型组大鼠创面面积较前略缩小,可见少量黄色脓腐组织与清稀渗液。第 10 天,对照组大鼠创面多数已愈合;模型组大鼠创面缩小,部分结痂。见图 6。与对照组大鼠比较,模型组大鼠在第 5、10 天创面面积更大,而愈合率更低($P<0.05$),见表 1。

2.4 各组大鼠创面 HE 染色结果

镜下可见空白组大鼠皮肤组织学结构清晰、完整,表皮厚度适中,真皮层内皮肤附属结构完整,未

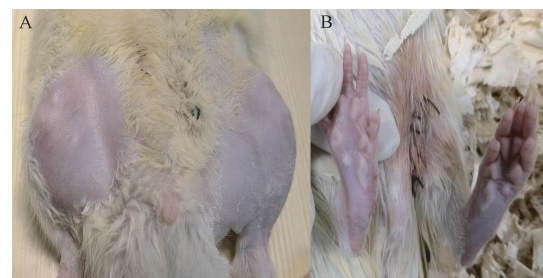


注:A:健侧肢围;B:术侧肢围。

图 3 DVT 模型制备后 2 h 肢围

Note. A, Limb circumference of the healthy side. B, Limb circumference of the operated side.

Figure 3 Limb circumference 2 h after DVT model preparation

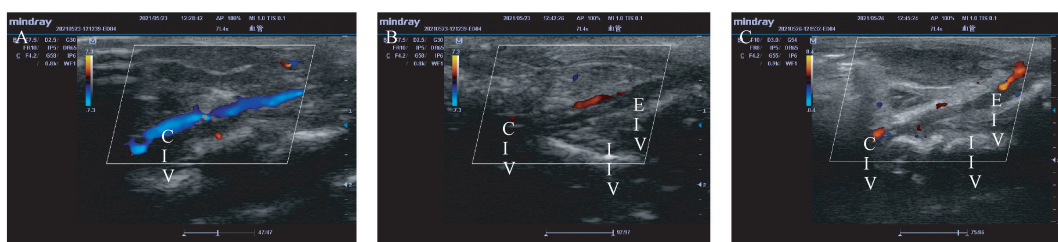


注:A:双侧后肢皮色对比;B:双足皮色对比。

图 4 DVT 模型制备后 2 h 皮色

Note. A, Skin color contrast of bilateral hind limbs. B, Skin color contrast of two feet.

Figure 4 Skin color 2 h after DVT model preparation



注:A:模型制备前,CIV 血流充盈通畅;B:模型制备后,CIV、IIV、EIV 未见血流,有血栓形成;C:模型制备后第 3 天,ICV、IIV、EIV 管壁毛糙、血栓形成。

图 5 DVT 大鼠模型后肢静脉 CDUS 图像

Note. A, Before model preparation, the blood flow of CIV was smooth. B, After model preparation, CIV, IIV and EIV showed no blood flow, but there was thrombosis. C, On the 3rd day after model preparation, the walls of ICV, IIV and EIV were rough and full of thrombosis.

Figure 5 CDUS images of hindlimb veins of DVT rat model

见病理学变化。模型组大鼠皮肤组织真皮层内皮肤附属结构消失,仅残余少量毛囊、皮脂腺,真皮层内纤维结缔组织增生,真皮深层炎症细胞弥散性浸润。对照组大鼠皮肤组织学结构清晰,真皮层内皮肤附属器官局部稀少,可见明显的成纤维细胞与纤维结缔组织增生,但未见非常明显的炎症细胞浸润,见图 7。

2.5 各组大鼠髂静脉血管 P-选择素、ICAM-1 表达水平变化

与对照组和空白组大鼠比较,模型组大鼠髂静脉血管 P-选择素和 ICAM-1 的表达明显升高($P<0.05$),见表 2。

2.6 各组大鼠血浆 IL-6、TNF- α 水平变化

与对照组和空白组大鼠比较,模型组大鼠的血浆 IL-6、TNF- α 水平均显著升高($P<0.05$)。与空白组大鼠比较,对照组大鼠的血浆 TNF- α 水平升高($P<0.05$),而血浆 IL-6 水平无明显变化($P>0.05$),见表 3。

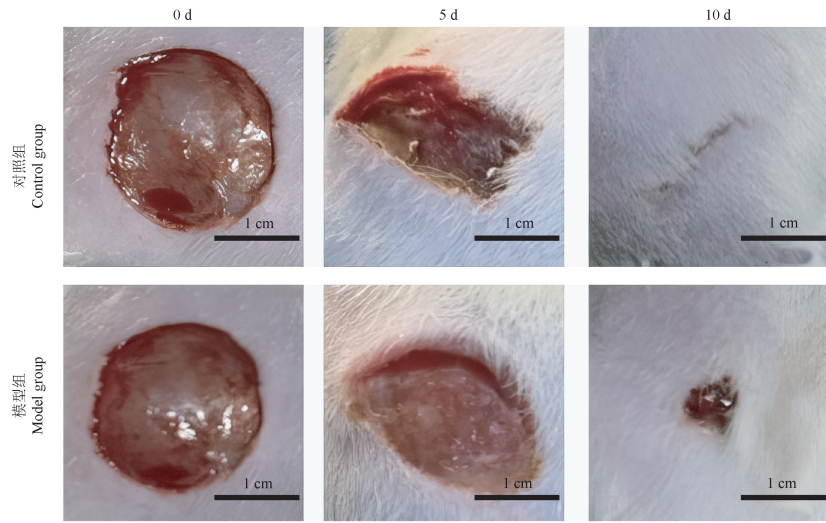


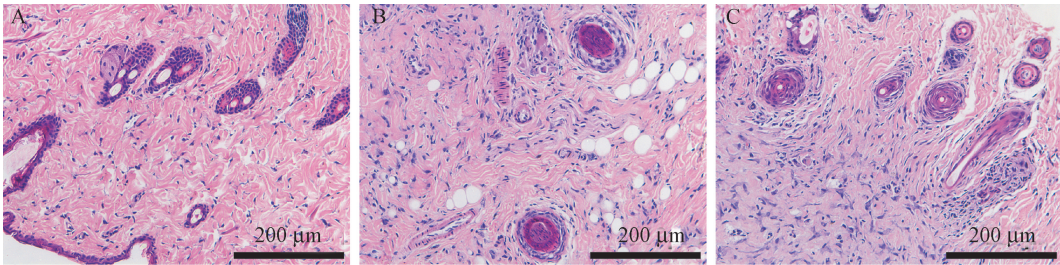
图 6 各组大鼠创面愈合变化
Figure 6 Changes in wound healing of rats in each group

表 1 各组大鼠模型制备完成后第 10 天创面面积及愈合率变化($\bar{x}\pm s, n=15$)
Table 1 Changes of wound area and healing rate of rats in each group on the 10th day

组别 Groups	时间(d) Time	创面面积(mm ²) Wound area	创面愈合率(%) Wound healing rate
对照组 Control group	5	219.73 $\pm$ 15.76	30.02 $\pm$ 5.02
	10	2.72 $\pm$ 2.36	99.13 $\pm$ 0.75
模型组 Model group	5	286.67 $\pm$ 16.65 ^a	8.70 $\pm$ 5.30 ^a
	10	13.99 $\pm$ 8.33 ^a	95.54 $\pm$ 2.65 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

Note. Compared with the control group, ^a $P<0.05$.



注:A:空白组;B:模型组;C:对照组。

图 7 各组大鼠创面 HE 染色(HE 染色)

Note. A, Blank group. B, Model group. C, Control group.

Figure 7 HE staining of wounds of rats in each group(HE staining)

表 2 各组大鼠血管 P-选择素和 ICAM-1 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Expression levels of vascular P-selectin and ICAM-1 in rats in each group

组别 Groups	n	P-选择素 P-selectin	ICAM-1
空白组 Blank group	10	1774.80±532.88	727.59±533.76
对照组 Control group	15	2533.16±1507.13	2239.9±1310.52
模型组 Model group	15	7273.34±3113.63 ^{ab}	9466.0±2779.61 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与空白组比较,^b $P<0.05$ 。

Note. Compared with the control group, ^a $P<0.05$. Compared with the blank group, ^b $P<0.05$.

表 3 各组大鼠血浆 IL-6、TNF- α 水平 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Plasma IL-6 and TNF- α levels of rats in each group

组别 Groups	n	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
空白组 Blank group	10	55.9±3.36	136.12±14.63
对照组 Control group	15	61.02±6.92	161.97±20.41 ^b
模型组 Model group	15	128.63±10.02 ^{ab}	337.91±27.34 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与空白组比较,^b $P<0.05$ 。

Note. Compared with the control group, ^a $P<0.05$. Compared with the blank group, ^b $P<0.05$.

3 讨论

静脉高压及其诱导的炎症反应是 VLUs 的主要病理生理改变。DVT 患者由于静脉阻塞、回流受阻,而引发下肢静脉高压。血管内皮细胞因静脉高压而受损,从而激活白细胞,血浆中的选择素以及 ICAM-1 等黏附分子增多,血小板、单核细胞聚集,产生更多的炎症介质和黏附分子,从而导致慢性炎症反应,促进了足靴区皮肤营养障碍和溃疡形成^[1]。

目前 VLUs 动物模型构建体系尚不成熟,有研究者采用下肢静脉回流障碍模型复合皮肤切除模型构建。王茜等^[5]通过 DVT 模型和局部皮肤缺损模型相结合的方法制备静脉性溃疡模型,采用蚊氏钳钳夹损伤+血管夹夹闭髂静脉 24 h 的方法制备髂静脉血栓模型,通过血液流变学和 D-二聚体检测证实大鼠存在高凝、高纤溶状态;通过血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度升高证实该模型存在炎症反应。但该方法需要大鼠带血管夹 24 h 后拆除,虽然直接损伤深静脉,但无法持续维持静脉回流障碍状态,且对模型的炎症状态有一定干扰。基于以上研究,我们对造模方法进行改进,采用结扎左髂总静脉+局部皮肤全层切除的方法制备后肢静脉性溃疡大鼠模型。借鉴 Shi 等^[6]制备模型的方法,结扎大鼠左髂总静脉使其左后肢静脉回流障碍,制备肢体 DVT 模型;3 d 后再全层切除左后肢局部皮肤,制成复合型静脉性溃疡模型。结扎大鼠左髂总静脉后即刻及 3 d 后均可通过 CDUS 直接观察到模型组大鼠髂静脉内有血栓形成。

当静脉回流受阻时,因血流滞缓,白细胞易离开轴流与静脉血管内皮细胞黏附,进一步诱发级联

炎症反应。P-选择素是一种在活化的血小板表面和内皮细胞表面表达的整合膜蛋白,是血小板/内皮细胞活化的标志和细胞黏附受体^[7],可诱导白细胞、血小板和内皮细胞紧密联结,并释放大炎症因子,进一步参与血栓性疾病及其炎症的起始阶段^[8]。有实验研究指出,P-选择素抑制剂可有效抑制静脉血栓形成,同时下调 TNF- α 的表达抑制炎症反应^[7]。ICAM-1 是黏附分子中免疫球蛋白超家族中的成员,存在于血管内皮细胞和外周白细胞中,主要参与细胞间的黏附和炎症细胞的表达^[9]。ICAM-1 可促使白细胞在血管内皮的黏附和浸润,介导血管发生炎症反应^[10]。有研究显示,在 P-选择素的参与调控下,白细胞更易与 ICAM-1 结合,从而更加牢固地锚定于内皮细胞上^[11]。本研究结果中模型组大鼠髂静脉 P-选择素、ICAM-1 表达水平均显著高于对照组和空白组,提示模型组大鼠存在白细胞的黏附和激活。

TNF- α 和 IL-6 是机体炎症与免疫的重要调节因子,是评估下肢静脉功能不全 (chronic venous insufficiency, CVI) 炎症反应程度以及判断 VLUs 预后的重要指标^[12-13]。Signorelli 等^[14]研究表明下肢静脉瘀滞可激活单核巨噬细胞,促使其分泌 TNF- α 和 IL-6,加速炎症的发生、发展。有实验证实 TNF- α 参与静脉高压及其诱导的炎症反应过程,同时上调 ICAM-1 和选择素的表达,加剧级联炎症反应^[15]。在机体发生炎症反应的过程中,IL-6 通过促进急性炎症蛋白的产生,产生连锁放大效应,从而诱发或加重炎症^[16]。本研究结果中模型组大鼠血浆 TNF- α 、IL-6 的含量均显著高于对照组和空白组,从分子水平证实模型组大鼠存在显著的炎症反应。HE 染

色结果中,模型组大鼠的创面组织细胞破坏更为严重,炎症细胞浸润明显,符合炎症期的细胞形态学改变,从细胞形态学角度证实了模型组大鼠的炎症反应。因此,模型组大鼠因血液回流障碍,存在严重的炎症反应,影响创面愈合,其创面面积明显大于对照组,创面愈合率明显低于对照组。

本研究采用结扎左髂总静脉+局部皮肤全层切除的方法成功构建了大鼠后肢静脉性溃疡模型。通过对模型大鼠血管 CDUS、创面面积测量、创面组织细胞形态学观察,检测血管和血液炎症水平的表达,对模型进行综合评估,可以合理判定模型建立成功与否。值得注意的是,本研究仅通过影像学对静脉回流障碍和血栓形成进行观察,而未能对静脉压力进行直接检测,后期实验可探索更加有效的检测手段以完善模型评价体系。

参考文献:

- [1] 中华医学会外科学分会血管外科学组,中国医师协会血管外科医师分会,中国医疗保健国际交流促进会血管外科分会,等. 中国慢性静脉疾病诊断与治疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(39): 3047-3061.
- [2] Nicolaides AN. The most severe stage of chronic venous disease; an update on the management of patients with venous leg ulcers [J]. Adv Ther, 2020, 37(1): 19-24.
- [3] Finlayson K, Wu ML, Edwards HE. Identifying risk factors and protective factors for venous leg ulcer recurrence using a theoretical approach: a longitudinal study [J]. Int J Nurs Stud, 2015, 52(6): 1042-1051.
- [4] Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ, et al. What's new: management of venous leg ulcers: treating venous leg ulcers [J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(4): 643-664.
- [5] 王茜,赵钢. 下肢静脉性溃疡大鼠模型建立与评价 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2018, 24(2): 203-206.
- [6] Shi WY, Hu LY, Wu S, et al. Two swine models of iliac vein occlusion: which form most contributes to venous thrombosis? [J]. Thromb Res, 2015, 135(6): 1172-1178.
- [7] Feng Q, Wang M, Muhtar E, et al. Nanoparticles of a new small-molecule P-selectin inhibitor attenuate thrombosis, inflammation, and tumor growth in two animal models [J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 5777-5795.
- [8] Fox SC, May JA, Dovlatova N, et al. How does measurement of platelet P-selectin compare with other methods of measuring platelet function as a means of determining the effectiveness of antiplatelet therapy? [J]. Platelets, 2019, 30(3): 290-295.
- [9] 余道武,余天雾,苟毅,等. 胰腺癌组织 ICAM-1、LRG1、TRIM14 的表达及临床意义 [J]. 临床误诊误治, 2022, 35(3): 49-53.
- [10] 史富羽,宫丽鸿,吴启华,等. 中药复方对心房颤动大鼠血清中 TNF- α 和 ICAM-1 水平影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(1): 25-29.
- [11] Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades [J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(9): 1379-1386.
- [12] 贾利辉,孙丽静,孙云朝,等. 四联疗法对下肢静脉性溃疡患者 IL-6、TNF- α 及复发率的影响 [J]. 河北中医医学报, 2013, 28(3): 17-18.
- [13] 刘天娇,王雁南,徐英杰,等. 慢性静脉功能不全患者足背静脉 TNF- α 、hs-CRP 水平与中医证型相关性研究 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(6): 65-68.
- [14] Signorelli SS, Malaponte MG, Di Pino L, et al. Venous stasis causes release of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF α) by monocyte-macrophage [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2000, 22(4): 311-316.
- [15] 蒋玉洁,赵珺,梅家才,等. 下肢静脉高压大鼠后肢皮肤病变的组织学研究 [J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2019, 11(2): 132-138.
- [16] 周学红,张晶. 白细胞介素-6 和白细胞介素-17 与急性心肌梗死相关性的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(1): 128-132.

[收稿日期] 2022-08-24